间充质干细胞治疗产品开发现状与趋势*

毛开云 范月蕾 王跃 陆娇 陈大明**

（中国科学院上海生命科学信息中心，上海，200031）

摘要：目的：从产品开发角度分析间充质干细胞治疗产品的发展现状和未来趋势。方法：检索科睿唯安（Clarivate Analytics）的 Cortellis 数据库的数据，利用定量分析法和对比分析法对检索结果进行分析。结果：目前已有 5 种间充质干细胞治疗产品上市，9 种间充质干细胞治疗产品处于注册及临床III期，未来市场上的间充质干细胞治疗产品将呈现快速增长趋势。Mesoblast、FCB 等公司在间充质干细胞治疗产品的拥有量上具有优势。间充质干细胞产业内部的商业交易也越来越多，目前共发生包括药物开发及商业化许可、专利资产出售以及早期药物研发合作等 12 起交易，其中药物开发及商业化许可是最主要的交易模式。尽管中国的间充质干细胞治疗产品研究尚处于起步阶段，但中国的西比曼生物、北科生物等公司已有多款产品处于临床阶段，中国本土的间充质干细胞治疗产品前景可期。结论：虽然间充质干细胞治疗产品市场尚处于起步阶段，但其技术发展快，市场需求大，相关企业产品研发与商品化积极性高，上升潜力巨大。

关键词：间充质干细胞；治疗产品；市场竞争；临床研发

Development Status and Trend Analysis of Mesenchymal Stem Cells Therapeutic Products

MAO Kai-Yun, FAN Yue-Lei, WANG Yue, LU Jiao, CHEN Da-Ming

(Shanghai Information Center for Life Sciences, Chinese Academy of Sciences，Shanghai, 200031,China)

【Abstract】Objective: To analyze the development status and trend of Mesenchymal stem cells (MSCs) therapeutic products in the sense of product manufacturing.Methods: Based on the Cortellis database of Clarivate Analytics, this paper analyzed the searching results with utilizing quantitative analysis and comparative analysis methods.Results: Currently, 5 MSCs therapeutic products have been launched into markets, and another 9 MSCs therapeutic products are at registration phase or Phase III clinical trial. In addition, companies such as Mesoblast and FCB have an advantages over MSCs therapeutic products in the market. And business deals related to MSCs products are increasing in recent years, including 12 deals so far, ranging from drug development, commercial license, and patent assets sales to drug R&D cooperation in early phase. As for China, several MSCs therapeutic products are at clinical stage, and a bright prospect can be expected for Chinese MSCs therapeutic product markets.Conclusion: Although MSCs therapeutic product market still at its preliminary stage, the market potential is considerably huge since the fast-developing technologies, enormous market demand as well as the high motivation of related companies in MSCs R&D and commercialization.

*本研究由上海市软科学研究计划项目（16692111400）资助

**通讯作者，电子邮箱：chendaming@sibs.ac.cn

Key Words: Mesenchymal Stem Cells; Therapeutic Products; Market Competition; Clinical R&D

干细胞又称为起源细胞、万用细胞，是一类具有自我更新和分化潜能的细胞，由于其在再生医学领域的广泛应用，干细胞是生物医药领域研究的绝对热点。1999 年美国《科学》杂志将干细胞研究列为世界十大科学成就之首，排在克隆技术和人类基因组测序之前。2008 年，诱导多潜能干细胞研究分别被《自然》和《科学》杂志评为第一和第二位的重大科学进展。[1]此外，2007 年和 2012 年的诺贝尔生理或医学奖都颁给了极具潜力的干细胞研究。在产业领域，干细胞也展现出巨大的市场潜力。据前瞻产业研究院《中国干细胞医疗行业发展前景预测分析报告》数据统计，2010 年，全球干细胞医疗市场规模为 215 亿美元，到 2015 年时已增至 635 亿美元。预计到 2018 年，全球干细胞医疗市场将超过千亿美元，达到 1195 亿美元[2]。

成体干细胞是临床应用最成熟的一类。造血干细胞、间充质干细胞都是成体干细胞。其中，间充质干细胞因其来源丰富、制备简单、多能性、低免疫源性和致瘤性等特征越来越受到关注，间充质干细胞的多向分化能力和免疫调节作用使其呈现出很大的临床潜在利用价值。美国临床试验数据库 ClinicalTrials 数据显示，目前与间充质干细胞相关的临床试验已涉及 300 多种疾病，单是在美国开展的与间充质干细胞相关的临床试验就达到了 650 多件，主要的疾病包括骨损伤、神经退行性疾病、糖尿病、心肌缺血、重症肌无力、肝损伤等。因此，本文将间充质干细胞治疗产品作为主要的研究对象，研究间充质干细胞产品及市场的发展现状，希望为我国相关产业的发展提供参考。

表 1 各类干细胞特性比较

Table 1 The Characteristic Comparison of Different Stem Cells

	胚胎干细胞	诱导多潜能干细胞	间充质干细胞	造血干细胞	祖细胞
治疗范围	广泛	广泛	比较广泛	一般为血液病	器官特异性局限
产业化	不易	不易	容易	一般	不易
伦理问题	较大	较小	较小	较小	较小
致瘤性	强	强	较弱	较弱	较弱
配型	需要	不需要	不需要	需要	需要

1. 研究方法

1.1 数据来源

采用科睿唯安（Clarivate Analytics，原汤森路透知识产权与科技事业部）的 Cortellis（原名 Thomson Reuters Pharma）数据库检索对象，检索时间是 2017 年 3 月 23 日，其中药物研发和药物交易分别从高级检索中“Drugs”和“Deals”两个入口检索。其中药物研发和药物交易检索均采用“技术（Technologies）”分类中“生物技术概念（Biotechnology concept）”，选择“细胞治疗（Cell therapy）”技术中“干细胞治疗（Stem cell therapy）”，通过干细胞来源查找到成体干细胞治疗（Adult stem cell therapy）中的“间充质干细胞治疗（Mesenchymal stem cell

therapy）”，并将其作为分析对象。

1.2 分析方法

主要采用定量分析法和对比分析法。在定量分析法方面，将数量特征、数量关系与数量变化进行统计分析，以作为对比分析的基础；在对比分析法方面，通过实际数与基数的对比来提示实际数与基数之间的差异，借以了解分析对象目前所处的现状和趋势。

2. 结果

2.1 总体研发现状

间充质干细胞领域的研究起源于 20 世纪 60 年代，Friedenstein 教授于 1968 年从骨髓中发现一群干细胞能支持造血和分化为骨细胞，这类贴壁培养的干细胞呈漩涡状生长，他在 1988 年将这类干细胞命名为“骨髓基质干细胞”。由于这些细胞来源于发育早期的中胚层，Caplan 教授在 1991 年进一步把这类干细胞命名为“间充质干细胞”，间充质干细胞由此得名。

间充质干细胞由于其在疾病治疗领域的巨大优势发展迅速。1995 年 Caplan 教授首次将间充质干细胞应用于临床，并证明了间充质干细胞用于治疗疾病的安全性。这是间充质干细胞研究史上的第一个里程碑式的事件，使间充质干细胞的研究从实验室跨入到实际的临床应用。间充质干细胞的分化潜能与免疫抑制能力的发现将间充质干细胞的研究与应用推向高潮，以间充质干细胞作为治疗手段及药品的研究如火如荼。2012 年，Osiris 公司申报间充质干细胞作为药品上市得到加拿大 FDA 的批准，是间充质干细胞首次作为药物在全球上市。此后，越来越多的间充质干细胞产品进入临床或进入市场，更多的患者将从中获益。

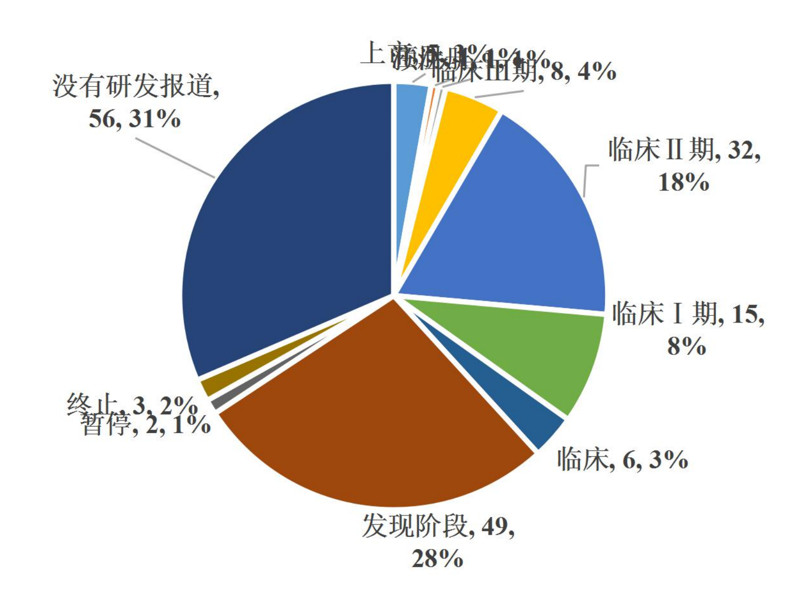
表 2 间充质干细胞大事记

Table 2 Significant Events in MSCs Development

年份	事件
1968 年	Friedenstein 教授发现骨髓中存在一群干细胞能支持造血和分化为骨细胞，在 1974 年体外培养获得成果，这类贴壁培养的干细胞呈漩涡状生长[3]。
1991 年	Caplan 教授把这类干细胞命名为“间充质干细胞”，“间充质干细胞”的命名逐渐被广泛接受和使用[4]。
1995 年	Caplan 教授从恶性血液病患者骨髓抽取并分离培养出这些贴壁的基质细胞，然后回输到患者体内，观察临床效果并证明这些基质的安全性，使间充质干细胞的研究从实验室跨入到实际的临床应用 [4]。
1999 年	Pittenger 等在 science 发表文章，首次证明间充质干细胞具有多向分化能力，能分化为脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞，激发了众多研究者对间充质干细胞的分化潜能的研究[5]。
2002 年	研究发现间充质干细胞有强大的免疫抑制能力。随后发现 MSC 本身具有低免疫原性，即使异体或跨种属使用，均难于引起免疫排斥反应。间充质干细胞的这些免疫特性，非常有利于用于治疗免疫性疾病，包括移植排斥反应和自身免疫性疾病 [5]。
2006 年	国际细胞治疗协和（ISCT）统一了间充质干细胞的定义（也是鉴定标准），使得间充质干细胞有了全球范围的最低鉴定标准。这个定义包括三方面的内容：①，贴壁生长；②，细胞表面表达一些特异性抗原（标记物）；③具

	有向脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞分化的能力[6]。
2012 年	Osiris 公司申报 MSC 作为药品上市得到加拿大 FDA 的批准，适应症为儿童急性激素抵抗的移植物抗宿主病（GVHD），随后适应症扩大为成年人 GVHD，并在新西兰、瑞士等国上市[5]。
2016 年	日本厚生劳动省完全批准间充质干细胞治疗产品 Temcell 用于治疗 GvHD 患者[5]。

从 Cortellis 的数据来看，至今共记录有 178 件间充质干细胞治疗产品，其中绝大多数产品处于研发与临床阶段，处于研发阶段的产品占产品总量的 28%，处于临床阶段的产品占产品总量的 33%，可见间充质干细胞产品研发的热度升温。在所有产品中，已有 5 件产品在美国、日本、韩国、德国等国上市，正式进入市场。



注：（1）预注册：已提交该药物上市的申请，在等待批准的阶段；（2）注册：相关的授权机构已经批准该药物可以上市，但该药物还没有在市面上提供；（3）没有研发报道：在该公司上一次发布更新至少 18 个月以上没有研发报告，或者一个项目在该公司网站上的研发管线中已经消失，但之前是有研发状态的；（4）终止：该药物在制剂申请注册前（或者即使已经申请注册，但没有获得批准），针对某个适应症的研发已终止；（5）暂停：药物的发展阶段处于临时被该公司停止的状态，但不是终止（例如：由于在试验中出现副作用，现金流的问题，或等待战略性评估）。（6）发现：包括发现/探索及临床前的阶段，在动物体内的临床前药理学/毒理学评价。

图 1 全球间充质干细胞治疗产品总体研发现状

Fig.1 the Global R&D Status of MSCs Therapeutic Products

2.2 重要产品研发进展

目前，共有 14 件产品处于临床 III 期、注册与上市阶段，这些产品都是或极大可能上市

造福患者，这些产品中有 5 件产品处于上市阶段（表 3），2 件产品处于注册和预注册阶段（表 4），7 件产品处于临床 III 期（表 5）。对这些产品上市的国家和地区进行分析后发现，发达国家是间充质干细胞产品的优先上市国家，源于这些国家先进的科研技术、完善的药品审核流程及监管体制，印度、以色列与哈萨克斯坦等发展中国也相继有间充质干细胞产品进入注册阶段与临床 III 期。

2.2.1已上市

（1） remestemcel-L/Prochymal

Prochymal（remestemcel-L）是 Mesoblast 从美国 Osiris 公司收购的一种较成熟的干细胞产品，用于治疗 aGVHD，该产品由来自于健康捐献者骨髓中的间充质干细胞制备而成，从一个供源的骨髓中分离出干细胞并进行扩大培养，能够获得多达一万个剂量的 Prochymal。目前，Prochymal 已在加拿大和新西兰上市，在包括美国的另外七个国家可通过一项扩大使用计划获取。

此外，Mesoblast 也与仿制药巨头 Teva 及日本 JCR 制药公司达成干细胞技术合作。JCR 获得了 Prochymal 在日本的销售权，本土名称为 TEMCELL，2015 年 11 月该公司收到日本药监部门对其 TEMCELL 产品的定价，一袋细胞公司收到医疗返款 7079 美元，而一个疗程则在 11 万至 17 万美元之间。

（2） OsteoCel

2005 年，Osiris 公司的骨再生产品 Osteocel 上市销售。OsteoCel 是一款保留骨骼中天然干细胞群的骨基质产品，用于骨骼矫形过程中的骨骼再生。这类产品的使用过程类似于自体移植，但因为其具有生物活性，其成为目前市场上唯一的用于骨引导、骨诱导、骨生成的自体移植产品。

该产品 2006 年销售额为 800 万美元，2007 年销售额达到 1500 万美元。即便如此，还是难以支撑 OsteoCel 干细胞治疗产品开发的庞大费用。2008 年，Osiris 公司将 OsteoCel 以 8500 万美元卖给了美国医疗器械类生物技术公司 NuVasive。因此，作为 NuVasive 的产品，可以看到 OsteoCel 上市时间为 2008 年。

（3） Cartistem

Cartistem 由汉城 Medipost 公司开发，来源于新生儿脐带血干细胞，有助于膝盖软骨的再生，这是世界上第一个获批的异体（从同一物种的不同个体采集）干细胞治疗产品，可以为退行性关节炎患者提供新的治疗机遇。该药物可通过手术注射到患者的膝盖。目前，该药物的适应症主要为软骨疾病和退行性关节炎，产品于 2012 年获批上市。

Dong-A 公司于 2012 年获得该药物的生产许可。

（4） t2c-001

t2c-001 药物最早由法兰克福大学研发，后由 t2cure 公司与法兰克福大学合作研制，该产品已于 2012 年在德国上市，主要适应症为心肌梗死。

（5） Hearticellgram-AMI

2011 年，由 FCB-Pharmicell 公司开发的心脏病急性心肌梗塞治疗药物 Hearticellgram-AMI 由韩国食品药品监督管理局批准上市，适应症为急性心肌梗塞。Hearticellgram-AMI 成为全球首个利用自身骨髓间充质干细胞制成的治疗急性心肌梗死的干细胞药物，给药途径为局部冠状动脉注射。

2.2.2注册阶段

（1） Stempeucel

Stempeutics 公司研发的 Stempeucel 主要用于治疗严重肢体缺血症，可直接针对该疾病的根本原因。Stempeucel 是一种基于池化（Pooling）技术的干细胞治疗产品，主要来自从健康的成人志愿捐献者身上提取的同种异体骨髓间充质干细胞。该公司专属的池化方法让生产过程更高效、资源浪费最少、患者获得价格较低的产品。这种方法能让单个主细胞库产生 100 多万名患者使用的剂量，这在再生性的药品中独一无二。这种专属技术让 Stempeucel 能在多个疾病类别中增加药物的治疗潜力，公司已就该池化技术在多国申请了专利。目前，该药物在印度处于注册阶段。

（2） Cx-601

Cx-601 是一种由 Cellerix 公司开发的来源于同种异体脂肪来源的间充质干细胞悬浮液，可用于克罗恩病患者复杂肛瘘的治疗，通常来说，肛瘘可使用抗生素、免疫抑制剂以及抗肿瘤坏死因子进行治疗，然而这些措施对于复杂肛瘘并无明显效果。

Cellerix 是 TiGenix 的全资子公司，该公司是胃肠病学的制药公司。TiGenix 于 2016 年 7 月 4 日与武田制药公司签署了许可协议，武田公司收购了 Cx601 专利权，将 Cx601 商品化用于美国以外克罗恩病人的复杂肛门瘘。目前，该药物在欧盟处于预注册阶段。

2.2.3 临床III期

从临床III期的情况来看，共有两种研发趋势。一种是研制应用于特定适应症的新型干细胞治疗产品，如由以色列 Pluristem 治疗公司研发的用于治疗周围血管疾病等适应症的 PLX 干细胞治疗药物；Mesoblast 研发的应用于脐带干细胞移植的 MPC-CBE；Osiris 治疗公司研发的用于糖尿病足溃疡等适应症的 Grafix；Stemedica 细胞技术公司用于治疗心肌梗死等适应症的间充质骨髓干细胞治疗产品以及 Stematix 公司用于治疗心肌梗死等疾病的 Allostrome。一种是对已经上市的干细胞治疗产品新适应症的研发，如 Mesoblast 将 rexlemestrocel-L 的适应症拓展到充血性心力衰竭、脊柱病、腰椎间盘退行性疾病；FCB 制药将 Cerecellgram 的适应症拓展到脑梗死、缺血性脑卒中以及脊髓损伤等适应症。总体而言，制药公司不仅尝试将间充质干细胞治疗药物用于更多的适应症，也在更多地国家进行临床，使更多地区的患者能够受益。

表 3 全球间充质干细胞治疗产品研发现状（最高研发状态：上市）

Table 3 the Global R&D Status of MSCs Therapeutic Products (Highest Status: Launched)

药物名称/商品名	原研公司	目前研发现状				
		在研公司	适应症	状态	国家/地区	时间
remestemcel-L/ Prochymal	Osiris Therapeutics Inc	JCR Pharmaceuticals Co Ltd	移植物抗宿主病	上市	日本	2016
		Mesoblast Ltd	移植物抗宿主病	注册	加拿大	2012
			移植物抗宿主病	注册	新西兰	2013
OsteoCel	Osiris Therapeutics Inc	NuVasive Inc	骨损伤	上市	美国	2008
Cartistem	Medipost Co Ltd	Dong-A ST Co Ltd;	类风湿性关节炎	上市	韩国	2012
			软骨疾病	上市	韩国	2012
		Medipost Co Ltd	软骨疾病	上市	韩国	2012
			类风湿性关节炎	上市	韩国	2012
			软骨疾病	上市	美国	2011
t2c-001	Johann Wolfgang Goethe-Universitat Frankfurt am Main	t2cure GmbH	心肌梗死	上市	德国	2010
		Johann Wolfgang Goethe-Universitat Frankfurt am Main;	心肌梗死	上市	德国	2010
Hearticellgram-AMI	FCB-Pharmicell Co Ltd	FCB-Pharmicell Co Ltd	心肌梗死	上市	韩国	2011

表 4 全球间充质干细胞治疗产品研发现状（最高研发状态：注册及预注册）

Table 4 the Global R&D Status of MSCs Therapeutic Products (Highest Status: Registration and Pre-Registration)

药物名称	原研公司	目前研发现状				
		在研公司	适应症	状态	国家/地区	时间
Stempeucel	Stempeutics Research Pvt Ltd	Stempeutics Research Pvt Ltd	缺血	注册	印度	2016
Cx-601	Cellerix SA	Cellerix SA	肛周瘘	预注册	欧盟	2016
		Takeda Pharmaceutical Co Ltd	肛周瘘	预注册	欧盟	2016
		TiGenix NV	肛周瘘	预注册	欧盟	2016

表 5 全球间充质干细胞产品研发现状（最高研发状态：临床III期）

Table 5 the Global R&D Status of MSCs Therapeutic Products (Highest Status: Phase III Clinical trial)

药物名称	原研公司	目前研发现状				
		在研公司	适应症	状态	国家/地区	时间
rexlemestrocel-L	Angioblast Systems Inc	Mesoblast Ltd	充血性心力衰竭	临床III期	美国	2016
			充血性心力衰竭	临床III期	加拿大	2016
	Mesoblast Ltd	Mesoblast Ltd	脊柱病	临床III期	澳大利亚	2013
			腰椎间盘退行性疾病	临床III期	澳大利亚	2013
			腰椎间盘退行性疾病	临床III期	美国	2015
PLX stem cell therapy	Pluristem Therapeutics Inc	Pluristem Therapeutics Inc	周围血管疾病	临床III期	美国	2009
			骨髓移植	临床	以色列	2012
			再生障碍性贫血	临床	以色列	2012
			间歇性跛行	临床 II 期	以色列	2013
			肌损伤	临床 II 期	德国	2012
			间歇性跛行	临床 II 期	德国	2013

			周围血管疾病	临床III期	欧盟	2009
		CHA Bio & Diostech Co Ltd	间歇性跛行	临床 II 期	韩国	2014
MPC-CBE	Mesoblast Ltd	Mesoblast Ltd	脐带干细胞移植	临床III期	欧盟	2011
			脐带干细胞移植	临床III期	澳大利亚	2011
			脐带干细胞移植	临床III期	美国	2011
		Cephalon Inc	脐带干细胞移植	临床III期	欧盟	2011
			脐带干细胞移植	临床III期	美国	2011
			脐带干细胞移植	临床III期	澳大利亚	2011
Grafix	Osiris Therapeutics Inc	Osiris Therapeutics Inc	伤口愈合	临床	美国	2013
			糖尿病足溃疡	临床III期	美国	2015
Cerecellgram	FCB-Pharmicell Co Ltd	FCB-Pharmicell Co Ltd	脑梗死	临床III期	韩国	2005
			缺血性脑卒中	临床III期	韩国	2007
			脊髓损伤	临床III期	韩国	2008
			创伤性脑损伤	临床	韩国	2012
			脑出血	临床	韩国	2012
			肝硬化	临床 II 期	韩国	2012
			缺血	临床 I 期	韩国	2014
mesenchymal bone marrow-derived stem cell therapy	Stemedica Cell Technologies Inc	Stemedica Cell Technologies Inc	缺血性脑卒中	临床 II 期	美国	2011
			痴呆	临床 I 期	美国	2016
		CardioCell LLC	心脏衰竭	临床 II 期	美国	2014
			心肌梗死	临床III期	哈萨克斯坦	2014
			心肌梗死	临床 II 期	美国	2014
Allostrome	Stematix Inc	Stematix Inc	心肌梗死	临床III期	西班牙	2011
			软骨疾病	临床 II 期	西班牙	2011
			关节疾病	临床 II 期	西班牙	2011

2.3 研发机构竞争情况

对全球研发与制造间充质干细胞治疗产品的拥有情况进行调研，发现相关机构大多是发达国家专注于细胞研究的生物技术类企业，值得关注的是西比曼生物科技集团（Cellular Biomedicine Group Inc）以及北科生物（Beike Biotechnology Co Ltd），这两家公司是中国专业从事干细胞基础研究、临床应用研究及干细胞技术的企业，可见中国在间充质干细胞治疗产品领域也占有一席之地。从间充质干细胞产品的研发情况来看，排在前 4 位的公司包括 Mesoblast、FCB 制药、Cellular Biomedicine 集团以及 Medipost 公司，这几家公司在研发产品的数量上具有较大优势，本节将对这 4 家公司以及北科生物这 5 家公司的基本情况、产品定位，以及间充质干细胞市场的地位进行详细描述。

（1） Mesoblast Ltd

Mesoblast 创立于 2004 年，总部位于澳大利亚墨尔本，全职雇员 115 人左右，是一家开发以细胞为基础的再生治疗产品的生物技术公司。

Mesoblast 主要从事以细胞为基础的再生治疗产品的研究与开发，利用其专利技术平台——“间充质前体细胞（MPC）成人干细胞技术平台”所研发的间充质干细胞(MLCs)，在治疗心脏病、脊柱和肌肉骨骼疾病、肿瘤和血液疾病、免疫介导性疾病等领域有着显著效果。2010 年，Mesoblast 自主研发的干细胞产品 MPC 获得澳大利亚的上市批准。2012 年因接盘赛诺菲放弃的 Osiris 公司人造干细胞治疗产品 Prochymal 和 Chondrogen 而名声大振。在 Prochymal 的基础上，Mesoblast 公司研发出全新的干细胞治疗产品 Temcell，该产品主要治疗括慢性心力衰竭、后背疼痛和类风湿性关节炎。

目前，Mesoblast 拥有 8 个产品处于临床与上市阶段，其中 7 件产品处于临床阶段，Prochymal 已获批上市。

（2） FCB-Pharmicell Co Ltd

世界首个成体干细胞治疗药物开发公司 FCB PHARMICELL 隶属于 Pharmicell 株式会社，其主要产品包括间充质干细胞治疗剂 Hearticellgram-AML、人体干细胞培养液化妆品 Beaucell、By Pharmicell Lab 等。

FCB-Pharmicell 在间充质干细胞治疗产品的研发领域具有举足轻重的地位，大韩民国食品医学安全厅曾在全世界医学发达国家保健专家参加的世界免疫组织化学机构（IHC）会议上，发表了关于 PHARMICELL 的自体骨髓间质干细胞治疗剂临床许可的过程，提议把 Hearticellgram-AMI 作为全世界干细胞治疗剂许可标准。

目前，FCB-Pharmicell 共有 5 个产品处于临床和上市阶段，其中 1 个产品处于上市阶段，4 个产品处于临床阶段。

（3） Cellular Biomedicine Group Inc

2009 年，西比曼生物科技（上海）有限公司（Cellular Biomedicine Group Ltd.）在中国成立，2014 年正式在美国纳斯达克挂牌上市，成为唯一在纳斯达克上市的中国细胞治疗生

物科技公司。公司致力于开发用于治疗癌症的免疫细胞治疗产品和治疗退行性疾病的干细胞治疗产品。公司的干细胞平台覆盖治疗膝骨关节炎、软骨损伤等退行性疾病的产品开发。目前，西比曼拥有干细胞和免疫细胞技术专利近 80 项（包括已授权和申请中），包括国际专利 13 项、PCT 专利 10 项。

在间充质干细胞领域，2013 年，西比曼的专利技术生产的一体化脂肪间充质细胞纯化系统 A-Stromal™ Kit 细胞提取试剂盒获得中国国家食品药品监督管理总局颁发的医疗器械注册证书。2016 年，西比曼在间充质干细胞领域连续获得重大突破，公布自体脂肪来源间充质干细胞（ReJoin®）治疗膝骨关节炎临床试验 IIb 阶段 48 周阳性数据、开展异体脂肪来源间充质干细胞（AlloJoin™）治疗膝骨关节炎的 I 期临床研究、开展自体脂肪来源间充质干细胞（ReJoin®）治疗软骨损伤 II 期临床研究。目前，公司共有 3 件产品，1 件处于 II 期临床、2 件处于 I 期临床。可见，中国的西比曼生物科技公司在全球的间充质干细胞治疗领域很有优势。

（4） Medipost Co Ltd

韩国企业 Medipost 成立于 2000 年，主要从事干细胞领域药物和技术的开发。早在 2005 年，Medipost 的间充质干细胞产品 CARTISTEM 就获得了韩国食品药品监督管理局的批准，开展 I 期与 II 期试验，用于治疗膝关节骨缺损如骨关节炎等疾病。2011 年，美国 FDA 批准在美国开展 CARTISTEM 的 I 期与 II 期试验。2012 年，同种异体干细胞治疗药物在韩国正式获批上市，同年，韩国食品药品监督管理局批准了公司另一件间充质干细胞产品 PNEUMOSTEM 的 II 期临床，用于早产儿肺部疾病的干细胞治疗。2013 年，公司的另一件间充质干细胞产品 NEUROSTEM 获得韩国食品药品监督管理局批准开展临床研究，用于治疗阿尔兹海默症的干细胞治疗。

目前，Medipost 共有 3 件产品处于临床与上市阶段，其中 CARTISTEM 已上市，另外两件产品处于临床 II 期。

（5） Beike Biotechnology Co Ltd

深圳市北科生物科技有限公司（Beike Biotechnology Co Ltd）创建于 2005 年 7 月，是中国最早专业从事战略性新兴产业生物治疗技术临床转化及技术服务的国家级高新技术企业。公司拥有员工 400 多名， 其中 35%以上为技术研发人员。公司在干细胞研究领域成果卓越，共申请 39 项干细胞领域相关专利，26 项获得授权，在国内外包括 Cell Stem Cell 等权威杂志发表论文百余篇。

在间充质干细胞研究领域，2013 年，公司“重 2013-068：间充质干细胞注射液治 疗系统性红斑狼疮的关键技术研发”被深圳市创新委列入重大技术攻关项目；2014 年，一类新药注射用人脐带间充质干细胞开发被重大新药创制科技重大专项实施管理办公室纳入专项项目备选库；2015 年，国际知名医学期刊《BMC Medicine》发布了北科生物与海军总医院心脏中心等 11 家医疗机构合作，历时 5 年的 125 期间国家 863 重大专项《经冠状动脉注射人脐带华通氏间充质干细胞治疗急性心肌梗死的随机、双盲、安慰剂对照多中心临床研究》的

研究成果。

目前，公司已有 2 件间充质干细胞产品获得国家食品药品监督管理局批准，开展临床试验，均处于临床 II 期。

表 6 全球间充质干细胞治疗产品的主要研发机构分布

Table 6 Leading R&D institutions of MSCs Therapeutic Products

序号	公司	临床	临床 I 期	临床 II 期	临床III期	预注册	上市	合计
1	Mesoblast Ltd			4	3		1	8
2	FCB-Pharmicell Co Ltd		1	2	1		1	5
3	Cellular Biomedicine Group Inc		2	1				3
4	Medipost Co Ltd			2			1	3
5	Aldagen Inc		1	1				2
6	apceth GmbH & Co KG			2				2
7	Beike Biotechnology Co Ltd			2				2
8	Cellerix SA			1		1		2
9	Cephalon Inc				2			2
10	IsletOne Therapeutics	2						2
11	Johann Wolfgang Goethe-Universitat Frankfurt am Main			1			1	2
12	JW Pharmaceutical Corp			1			1	2
13	Nuo Therapeutics Inc		1	1				2
14	t2cure GmbH			1			1	2
15	TiGenix NV			1		1		2

2.4 产品交易现状

目前间充质干细胞治疗产品研发领域的交易类型主要有三种，包括药物开发及商业化许可、专利资产出售以及早期药物研发合作，这几种交易类型中，药物开发及商业化许可是最主要的间充质干细胞治疗产品领域的交易形式（占到所有交易的 60%）。这种类型的交易可以使原研企业保留自身产品的知识产权，又可借助许可方拓宽自己的产品市场，也是生物医药行业最常见的交易类型。如法国制药巨头赛诺菲 2008 年与美国 Osiris 公司就人造间充质干细胞治疗产品 OTI-030 和 remestemcel-L 签署了一份高达 13.8 亿美元的干细胞治疗产品开发协议，但 2012 年，赛诺菲宣布终止合作，放弃这两种干细胞治疗产品。此外，干细胞研发公司 TiGenix、SanBio、Cynata、Pluristem、Pluristem、Medipost 等公司均通过药物开发及商业化许可的方法与其他公司进行研发合作或扩展商业渠道。值得注意的 Medipost 授予香港生命科学集团对其产品 Cartistem 在中国香港、澳门、台湾地区以及大陆的分销权，可见国际间充质干细胞巨头已经产品布局到大陆市场。除了药物开发及商业化许可的交易形式外，Osiris 分别在 2008 与 2013 年通过出售专利资产对药物或相关技术进行转让，被转让方 NuVasive 与 Mesoblast 可完全获取公司相关产品与技术的专利权，从而可自由的生产与销售其产品。出售专利权主要存在于以研发为主要业务的企业，一方面可将产品的商业化交给其

他公司，顺利完成专利成果转化，一方面通过出售专利快速回笼资金进行商品研发，从 Osiris 来说主要属于后者。此外，早期的研发合作也是非常主要的交易形式。间充质干细胞治疗产品的研发项目与其他生物医药研发项目都具有高风险、长周期的特点，与其他公司合作研发可获得更多的研发经费与研发资源，从而提升研发效率，同时也许明确研发成果的利益共享模式。Osiris 与 Juvenile 糖尿病研究、JCR 制药与 MEDIPAL 都属于这种合作形式。

从产品的交易现状可以看到间充质干细胞治疗产品交易形式的多样性，从而可见间充质干细胞治疗产品研究领域已成为全球医药巨头与生物技术公司争相攻占的焦点。

表 7 间充质干细胞治疗产品商业化交易情况（列举）

Table 7 Major Commercial Transactions of MSCs Therapeutic Products (Examples)

序号	转让人	合伙人	交易类型	交易覆盖领域	交易不覆盖领域	根据合同当前的预计值 (USD M)	根据合同实际已支付的金额 (USD M)	适应症	药物	药物最高研发状态 (交易时)	药物最高研发状态 (目前)	交易开始时间
1	Osiris Therapeutics Inc	Sanofi Genzyme	药物开发/商业化许可	全球	加拿大；美国	1380.00	115.00	移植物抗宿主病	OTI-030; remestemcel-L	临床III期	上市	2008/11/4
2	TiGenix NV	Takeda Pharmaceutical Co Ltd	药物开发/商业化许可	加拿大;日本	美国	417.37	39.00	克罗恩病；肛周瘘	Cx-601	预注册	预注册	2016/7/4
3	SanBio Co Ltd	Sumitomo Dainippon Pharma Co Ltd	药物开发/商业化许可	加拿大;美国		205.00	6.00	中风	SB-623	临床 II 期	临床 II 期	2010/10/4
4	Osiris Therapeutics Inc	NuVasive Inc	出售全专利资产			137.00	85.00	损伤	OsteoCel	上市	上市	2008/5/8
5	Osiris Therapeutics Inc	Mesoblast Ltd	出售全专利资产			100.00	15.00		mesenchymal stem cell therapy (cardiac repair); remestemcel-L	注册	上市	2013/10/11
6	Cynata Therapeutics Ltd	FUJIFILM Holdings Corp	药物开发/商业化许可	全球		48.20	3.00	移植物抗宿主病	CYP-001	临床	临床	2016/9/5

7	Pluristem Therapeutics Inc	Interferon Sciences Inc	商业化许可	亚洲	日本	23.00	23.00	动脉疾病；自身免疫性疾病；骨髓移植；炎症性肠病；缺血；多发性硬化	PLX stem cell therapy	发现阶段	临床III期	2007/2/22
8	Pluristem Therapeutics Inc	CHA Bio & Diostech Co Ltd	药物开发/商业化许可	韩国		10.00	10.40	间歇性跛行；缺血；外周血管疾病	PLX stem cell therapy	临床III期	临床III期	2013/6/26
9	Medipost Co Ltd	Hong Kong Life Sciences and Technologies Group Ltd	商业化许可	中国香港；中国澳门；中国台湾；中国大陆		4.14	0.15	软骨疾病	Cartistem	上市	上市	2012/11/6
10	Osiris Therapeutics Inc	Juvenile Diabetes Research Foundation	早期研究/药物开发			4.00	4.00	胰岛素依赖型糖尿病	remestemcel-L	注册	上市	2007/10/25
11	JCR Pharmaceuticals Co Ltd	MEDIPAL HOLDINGS Corp	早期研究/药物开发			3.69	3.69	移植物抗宿主病	remestemcel-L	预注册	上市	2011/7/29

3. 总结与展望

从间充质干细胞治疗产品的开发现状来看，在老龄化与人们对健康需求不断提升的今天，干细胞和再生医学产业的发展如火如荼，全球医药企业与生物技术研发公司通过资助研发、合作研发、购买专利、商业化许可等多种形式纷纷在间充质干细胞治疗产品产业中抢占先机，已有 5 款间充质干细胞治疗药物上市，更多的药物业进入注册与临床 III 期，可以预见，一大批间充质干细胞治疗药物即将上市。从国家来看，不仅是发达国家，发展中国家也成为间充质干细胞治疗产品研发与临床的热门地域，干细胞相关产品的研发受到了各国相关部门的重视。然而，包括间充质干细胞在内的所有干细胞治疗产品的研发仍处于起步阶段，免疫排斥等技术壁垒等阻碍着干细胞治疗产品研发的进程及大规模应用。此外，间充质干细胞治疗产品作为一项新技术，药物监管与审查模式还有待提升，尤其是我国，曾经的干细胞市场混乱使得国际社会对中国的干细胞研究存在质疑，《自然》以及《经济学人》等知名杂志更对其进行严厉批评。而后的监管收紧，又使得很多技术与药物研发的审核期过程或难以通过审查，影响了相关公司的研发获益。因此，对于间充质干细胞治疗产品的研发，在保证产品质量与安全性的同时兼顾研发机构及患者的权益，对于间充质干细胞治疗产品的研发也有着至关重要的作用。

参考文献

[1] 秦彤，苗向阳. iPS 细胞研究的新进展及应用. 遗传，2010，32(12)：1205-1214.
Qin T，Miao X Y. New development and application of ips cell. Heredity，2010，32(12)：1205-1214.
[2] 程野. 干细胞医疗潜力无限 2018 年全球市场将超千亿美元. [2016-12-15]. http://bg.qianzhan.com/report/detail/300/161215-0e6142f4.html.
Cheng Y. Stem cell medical treatment has all the potential, with over 100 billion market all over world. [2016-12-15]. http://bg.qianzhan.com/report/detail/300/161215-0e6142f4.html.
[3] Friedenstein A. J.，Petrakova K. V.，Kurolesova A. I.，et al. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. Transplantation，1968，6(2)：230-247.
[4] Lazarus H. M.， Haynesworth S. E.， Gerson S. L.， etal. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derivedstromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells)：implications fortherapeutic use. Bone Marrow Transplant，1995，16(4)：557-564.
[5] 间充质干细胞的简要研究历程. [2016-11-04]. https://sanwen8.cn/p/t2csfR.html.
The brief research history of mesenchymal stem cell. [2016-11-04]. https://sanwen8.cn/p/t2csfR.html.
[6] Dominici M.， Le Blanc K.， Mueller I.， et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. TheInternational Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy，2006，8(4)：315-317.